

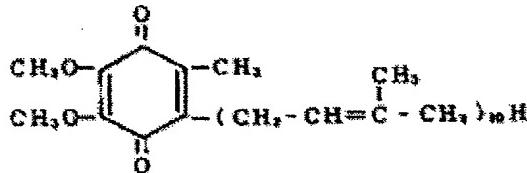
UBIDECARENONE CLATHRATE COMPOUND**Publication number:** JP60089442**Publication date:** 1985-05-20**Inventor:** MIYAO KOUHEI; IIJIMA MASAO**Applicant:** EMU ESU SHII KK; ZERIA PHARM CO LTD**Classification:**

- international: C07C50/28; A61K31/12; A61P43/00; C07C45/00;
C07C67/00; C08B37/16; C07C50/00; A61K31/12;
A61P43/00; C07C45/00; C07C67/00; C08B37/00;
(IPC1-7): A61K31/12; C07C50/28; C08B37/16

- European:

Application number: JP19830196102 19831021**Priority number(s):** JP19830196102 19831021**Report a data error here****Abstract of JP60089442**

PURPOSE: To provide the titled compound obtained by including ubidecarenone in gamma-cyclodextrin, keeping the activity of ubidecarenone without lowering its bioavailability, resistant to the decomposition with light, and applicable easily as a drug preparation. **CONSTITUTION:** The ubidecarenone which is a kind of coenzyme Q acting as an electron carrier in the oxidative phosphorylation and known to have various drug actions is included in gamma-cyclodextrin by solution process, kneading process, etc., preferably by solution process. For example, ubidecarenone is mixed with gamma-cyclodextrin and water, and the mixture is stirred at room temperature in a sealed state. It is expected to be usable as a raw material of an injection. **EFFECT:** It can be left standing in air for a long period without causing red color development. The poor thermal stability and the difficulty in the preparation of a drug caused by the low melting point of gamma-cyclodextrin can be solved in the present clathrate compound.

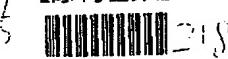


Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

【物件名】

刊行物3

【添付書類】



④日本国特許庁(JP) ①特許出願公開
②公開特許公報(A) 昭60-89442

⑤Int.Cl.	識別記号	序内整理番号	⑥公開 昭和60年(1985)5月20日
C 07 C 58/28 A 61 K 31/12 C 08 B 37/16	AED	8018-4H 7330-4C 7133-4C	審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑦発明の名称 ユビデカレノン包接化合物

⑧特願 昭58-196102
 ⑨出願 昭58(1983)10月21日

⑩発明者 宮尾 奥平 東京都千代田区四番町8-3 マインハイム四番町203号

⑪発明者 飯島 昌夫 東京都杉並区桃井1-13-3

⑫出願人 有限会社エム・エス 東京都文京区西片2-13-16

シード

⑬出願人 ゼリア新薬工業株式会社 東京都中央区日本橋小舟町10-11

⑭代理人 弁理士 小泉 良邦

刊行物 3

明細書

1.発明の名称

ユビデカレノン包接化合物

2.特許請求の範囲

ユビデカレノンをターサイクロデキストリンに包接させたことを特徴とするユビデカレノン包接化合物。

3.発明の詳細な説明

本発明はユビデカレノン包接化合物に関するものである。

ユビデカレノンは、広く動植物および微生物のミトコンドリア中に見いだされる補酵素Qの一種で、酸化的リン酸化における電子の運搬子として働き、種々の薬効が知られている。しかし、ユビデカレノンは光により容易に分解され、また融点が約48℃と低いため、一般に安定性が悪く、又、固型剤として製剤するのが困難であるという難点があつて、一般製剤としては従来あまり用いられていなかつた。

而して、このような化合物を固型剤とするには、

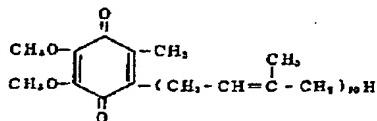
固型の製剤基剤に吸着させる吸着法が一般に知られているが、この吸着法では溶出率その他が悪化してバイオアベイラビリティを低下してしまうという難点があり、従って、バイオアベイラビリティを低下させることなくユビデカレノンの安定性及び固型性を改良すればさらに広く用いられるものと考えられる。

本発明の発明者は、上記のような観点から種々研究した結果、ユビデカレノンをターサイクロデキストリンに包接させると、優れた結果が得られることが知れし、すでに特許出願をしているが、サイクロデキストリンには、 α 型の外に β 型及び γ 型のものがあるので、これらサイクロデキストリンに前記ユビデカレノンを包接させれば更に有用な化合物が得られるものと予想される。

本発明は、上述した事情の下に更に研究を重ねた結果完成されたもので、その構成は、ユビデカレノンをターサイクロデキストリンに包接させたことを特徴とするものである。

次に本発明包接化合物を詳細に説明する。

本発明包接化合物の客体であるユビデカレノンは、式



で示される分子量863.37、融点約48°Cの黄色～橙黄色の結晶性粉末で、においおよび味はない。そしてクロロホルム、ベンゼンまたは四塩化炭素にきわめて溶け易く、アセトンまたはエーテルに溶け易く、エタノールに極めて溶け難く、水およびメタノールにはほとんど溶けないという溶解性を示す。また、光により容易に分解されて赤味を呈するという不安定なものである。

一方、サイクロデキストリンは、でん粉或いはデキストリンに或る種のアミラーゼを作用させて得られる環状デキストリンであり、その特徴とするところはドーナツ状の分子構造を有し、その内部に直径12~16Åの空洞を有することであって、このサイクロデキストリンには、ε-グルコース

特開昭60-89442(2)

の構成単位の数により、α型、β型およびγ型の3種が存在し、すでに包接化合物として充てしているγ型をはじめとして、いずれの型のものを用いても包接化合物が得られるが、本発明に用いるγ型のものについて説明すると、これは白色の結晶性粉末であって、分子式 $(C_{20}H_{30}O_6)_n$ で示され、分子量1136、融点350°C以上（分離）である。

また、サイクロデキストリンの急性毒性は、経口マウスでは $>10\text{ g/kg}$ 、ラットでは $>11\text{ g/kg}$ であり、一方ラットにおける慢性毒性は、6箇月にわたる毎日 1.6 g/kg の経口投与でも血清および臨床生化学的および病理組織学的所見には変化が認められないし、マーサイクロデキストリンは、天然に存在する可食物質であり、また、これらの急性及び慢性の毒性試験から、極めて安全性の高い物質と思われる。

本発明は、このマーサイクロデキストリンに前述のユビデカレノンを包接させた化合物に関するものであり、包接させる方法としては、種々あるが、例えば溶媒法、混練法がある。

前者の混練法では、マーサイクロデキストリンに水（マーサイクロデキストリンに対して約0.1~6重量倍）を加えて、ペースト状にし、次いでマーサイクロデキストリンに対して実験的に等モル量以下、好ましくは約1/2モル量のユビデカレノンを加えて十分に混練るのである。その時間は、約1~12時間、好ましくは2~8時間であり、混練する温度は任意で良いが好ましくは室温である。又、高級する装置には、捏ね機、ボールミル、ディスペースミル、乳化機などが挙げられる。

一方溶媒法では、マーサイクロデキストリンとユビデカレノン及び水を混合し密栓して実験下に振搾するか、或は、マーサイクロデキストリンの飽和水溶液を作り、これを種やかに加湿したユビデカレノンの滑液に徐々に加え、3~12時間好ましくは4~8時間振搾して、包接化合物を沈殿として得るのであるが、混練法によつても溶媒法によつても、本発明包接化合物を同样に得ることができる。

包接が終了したペーストはそのままスプレイド

ライすればよく、この際、包接の終ったペーストに、乳糖、デキストリン、CMC、アラビアガム、ドラゴントガム等を加え、さらに加水、乳化してスプレイドライしてもよい。

得られた粗末にユビデカレノンが包接されているかどうかは、ユビデカレノンとマーサイクロデキストリンとの異なる混合物では大気中に放置すると光により分解されて直ちに赤味を呈するのに對し、本発明の生成物は長時間大気中に放置しても赤味を呈することがないこと、及び、混合物ではエーテルと共に懸濁するとユビデカレノンが抽出されて黄色の抽出液となるが、本発明包接物では抽出液が無色であることで確認できるが、最終的には実際例に記載されている通り機器分析その他の手段によりその生成を確めた。

尚、包接化合物に於けるマーサイクロデキストリンとユビデカレノンとのモル比は平均約4:1であった。

而して、本発明の包接化合物は、タ型サイクロデキストリンとユビデカレノンとのモル比は平均約4:1である。

特開昭60- 89442 (3)

カレノン本来の活性を維持すると共にそのバイオアベイラビリティを低下させること無く、従来その欠点であった光による分解を遮けることができ、その上、 γ -サイクロデキストリン自体の低融点による熱安定性及び緩剤の困難性を改善することができ、その結果は著しいものであり、実際にビーグル犬に対し本発明包接化合物とユビデカレノンの吸着試験とを日々に投与したところ、本発明包接化合物を投与した群では高く且つ持続的なユビデカレノン血中濃度推移が認められ、バイオアベイラビリティーの向上が明白となった。

又、 γ -サイクロデキストリンは、 α 型に比較して高価ではあるが、 γ -サイクロデキストリンのように工業的規模の製造が不適な程ではないし、一定包接此のものが得やすく、且つ水に対する溶解度が α 型を用いたもののそれより良好で、品質管理上好ましいものがある。

即ち、これは、 γ -サイクロデキストリンが複数法で包接化合物を製造するのに適しており、注射緩剤の原料として使用できることも示唆するも

のである。

次に本発明の実施例及び実験例について述べる。

実施例

γ -サイクロデキストリン5.3gとユビデカレノン500mg及び水25mlを混合し密栓して室温下で67時間搅拌し、滤紙を使用して吸引濾過し水洗した後、沈殿を70°Cで4時間乾燥した。

乾燥後、沈殿を乳鉢で細粉とし、約50mlのエーテルを加え12時間乾燥した後、吸引濾過及びエーテル洗浄し、乾燥した。收量は2.4gであった。

得られた包接化合物は淡黄色を呈し、室温で6箇月放置してもそのままの色を維持したが、ユビデカレノン自体を同条件下に放置した場合は赤味を呈し、これを薄層クロマトグラフ(TLC)で分析すると明らかに分解物と思われる多くのスポットが現れた。

又、ユビデカレノンはエーテルに溶け、該エーテル溶液は黄色を呈するが、上記包接化合物をエーテルに投入し十分に振り置ても無色のままであり、更に得られた包接化合物を水解して紫外部

吸光法で分析したところ、ユビデカレノンの存在が認められたので、サイクロデキストリンにユビデカレノンが包接されていることが確認できた。

一方、機器分析によれば、示差熱分析(DTA)においては、 γ -サイクロデキストリン及びユビデカレノンはそれぞれ第1回及び第2回に示すような熱的特性を示すのであるが、本発明の包接化合物では第3回に示すようにユビデカレノン特有のピークが消失し、熱的安定性を得ているのが判る。

又、得られた本発明包接化合物の包接比を調べるために、核磁気共鳴吸収スペクトルを測定したところ、第5図のようになり、このスペクトルから γ -サイクロデキストリンとユビデカレノンの包接比は平均約4:1であることがわかった。

因に、ユビデカレノンと γ -サイクロデキストリンとの等モル比混合物を調製してDTAを測定したところ、第4図に示すようにユビデカレノン特有のピークを示したのである。

実験例

雄性ビーグル犬(体重8.5~10.5kg)4頭を用

いて、本発明包接化合物及びユビデカレノンの吸着試験の溶液をゴムカテーテルを使用して強制胃内投与した。

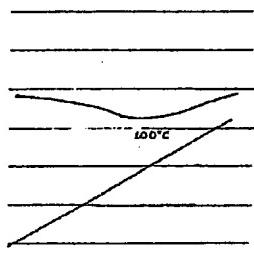
投与はビーグル犬を2群に分け、cross-over法によりどのビーグル犬にも両群共に投与した(Washout期間は1週間とした)。

投与後24時間までは1,2,3,4,6,8,10,12,18,24時間後、又、以降は2,3,4,7日後にそれぞれ前腕の前筋静脈より採血して血中のユビデカレノンの濃度を測定したところ、第5図のような結果が得られた。

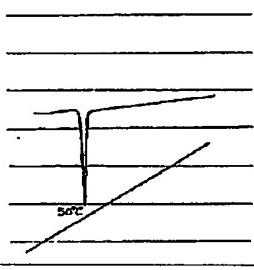
4.四面の簡単な説明

第1図乃至第4図は示差熱分析のチャートを示したもので、第1図は γ -サイクロデキストリン、第2図はユビデカレノン、第3図は本発明の包接化合物、第4図は γ -サイクロデキストリンとユビデカレノンの等モル比混合物を測定したものであり、又、第5図は本発明包接化合物の核磁気共鳴吸収スペクトルのチャートである。

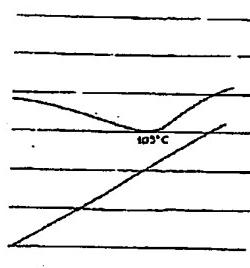
第1図



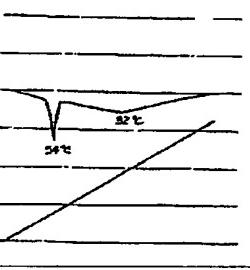
第2図



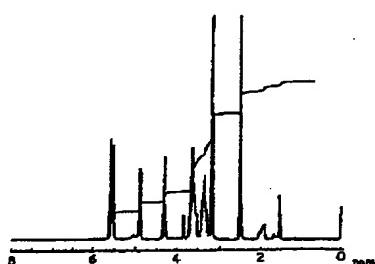
第3図



第4図



第5図



甲子年九月五日
平成2年9月5日

特許庁長官 岩和夫 様

1. 事件の表示

昭和58年 特許図 第196702号

2. 並列の名称

エビデカレノン化合物

3. 稽正をする者

事件との関係 特許出願人

東京都文京区西片2-33-10

有機会社 エム・エス・シー

代表者 富 尾 貞 幸 (ほか1名)

4. 代理人

郵便番号 106

東京都港区新橋2丁目5番6号 大村ビル

6502 小 車 良 郎

電話 東京591-0885-8028

5. 稽正の対象

(1) 初級書の「図面の簡単な説明」の欄

(2) 図面



特開昭60- 89442(5)

6. 指定の内容

- (1) 本願の「図面の簡単な説明」に於て、明細書第10頁第19行の「…ある。」を
あり、第6図は本発明化合物と従来品と
をピーグル犬に投与した場合の血中濃度の
変化を示すグラフである。
に補足する。
- (2) 図面に、第1図を添付別紙のとおり付加する。

第 6 図

